
코로나19 범정부 실무추진위원회 백신분과

(주) 제넥신 발표자료

Genexine

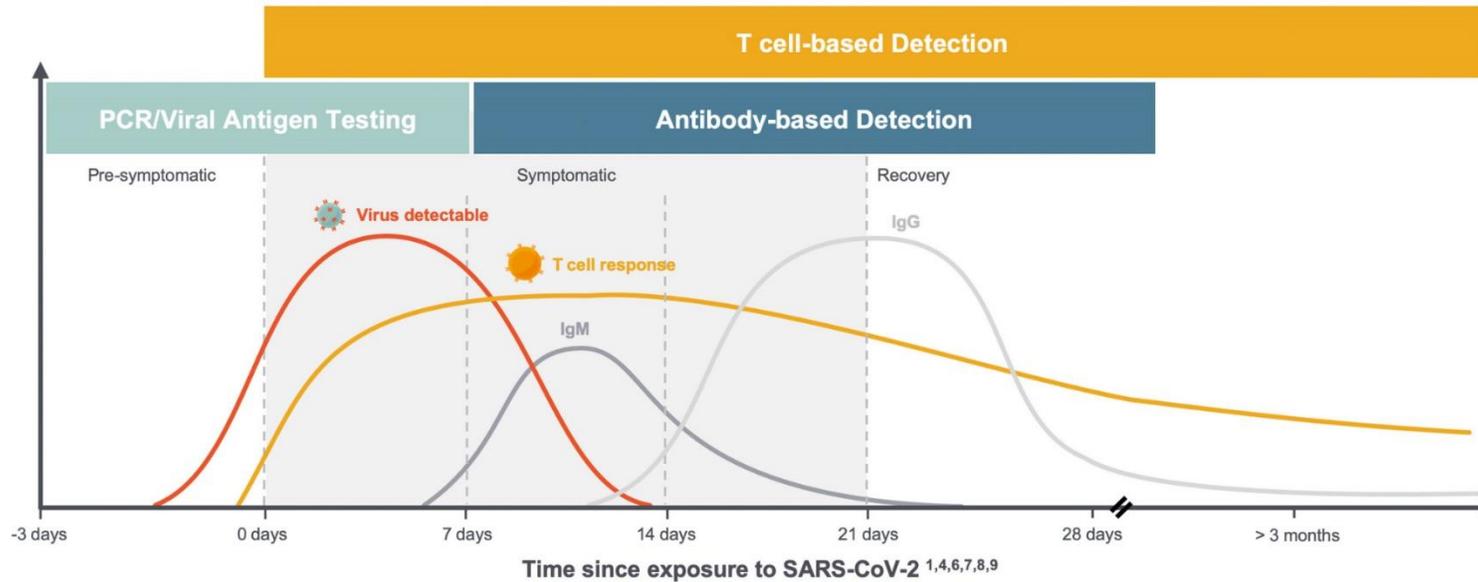
2020년 12월 16일



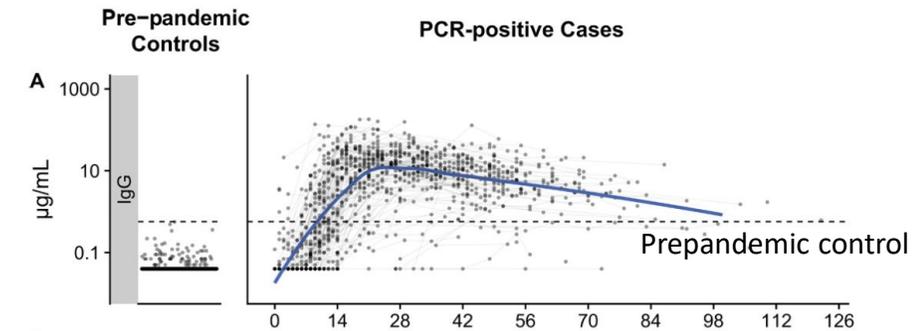
I. Introduction

What is a protective Immunity?

- 항체반응은 COVID-19 감염 후 3~5개월 지속 Ref) Iyer AS (2020) Sci Immunol,
- T 세포 반응은 6개월 이상 장기간 유지 Ref) Adaptive biotechnology (2020), Zuo J (2020) bioRxiv, Nov 2



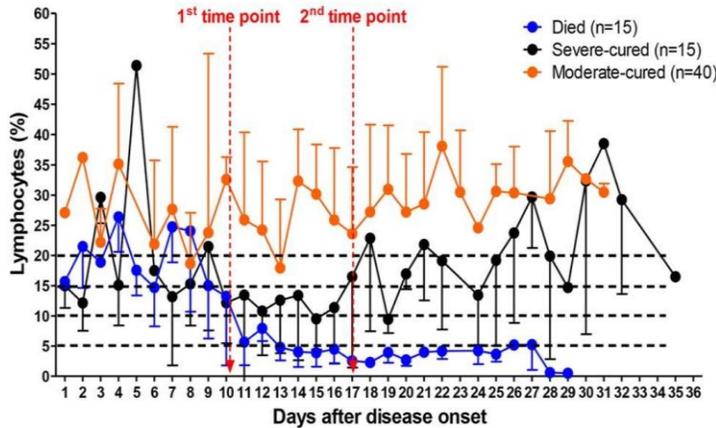
Adaptive biotechnology (2020)



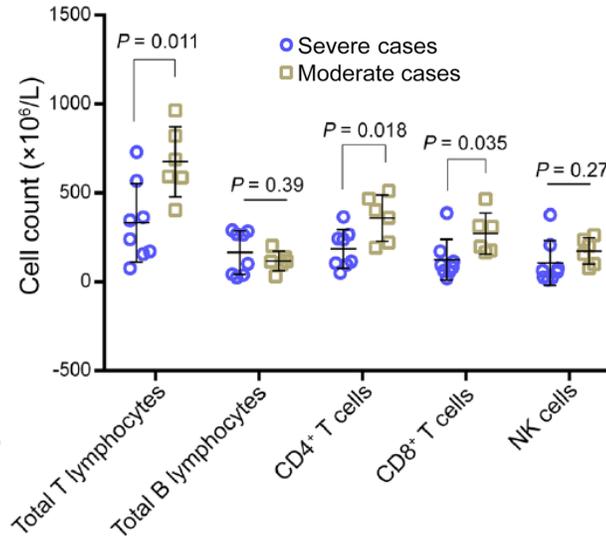
Iyer AS (2020) Sci Immunol, Oct 8

COVID-19 질환 중증도와 T 세포수 및 SARS-CoV-2 특이 T 세포반응의 상관관계 Genexine

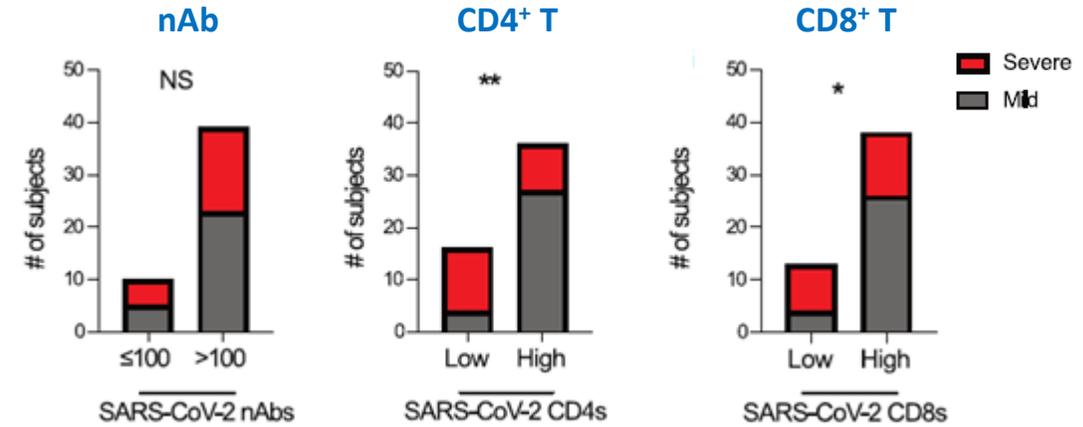
- SARS-CoV-2 감염 후 T 세포수와 COVID-19 Disease Severity가 상관관계 있음 Ref) Chen G (2020) J Clin Invest, May 1
- SARS-CoV-2 감염 후 SARS-CoV-2 특이 T세포 면역반응과 Disease Severity가 상관관계 있음. Ref) Moderbacher CR (2020) Cell, Sep 11.



Tan L (2020) Signal Transduct Target Ther, Apr 29



Chen G (2020) J Clin Invest, May 1



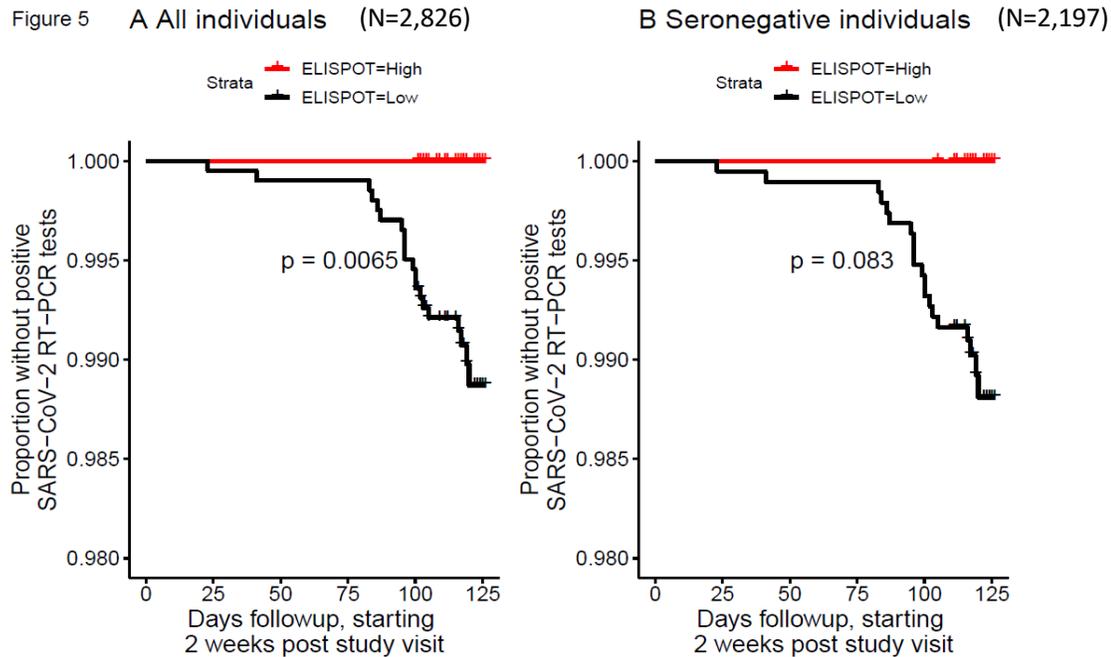
Moderbacher CR (2020) Cell, Sep 11.

- SARS-CoV-2 감염 후, Lymphocyte 수가 정상인 경우 Moderate 증상 후 회복되며 Lymphocyte 수의 지속적인 감소가 일어날 경우, 사망에 이르게 됨
- Severe 환자와 비교하여 Moderate 환자에서 더 높은 T 세포수 유지

- ❖ 증상 악화를 예방하는 방어면역으로서의 연관성
 - nAb → No (p = NS)
 - CD4+ T → Yes (p = 0.0016)
 - CD8+ T → Yes (p = 0.024)
 - T 세포 면역이 방어면역으로 작용

- 높은 중화항체를 보유했으나 (~2000), T 세포반응이 낮았던 환자에서 COVID-19에 의한 사망 발생
- 중화항체 없어도 T 세포 반응 높은 환자, 입원없이 회복됨

- 2,826명 고위험군 장기 추적결과, 낮은 T 세포반응군에서만 COVID-19 증상 발생, 항체가 없더라도 높은 T 세포 반응군은 SARS-CoV-2 방어
Ref) Wyllie D (2020) MedRxiv, Nov 4 → COVID-19 Protection에 T 세포 면역 반응이 Major role을 할 것임을 발표함.



Wyllie D (2020) medRxiv, Nov 4

❖ COVID-19에 노출빈도 높은 공무원, : 보건의료인, 소방관, 경찰 (2,826명) → 4개월간 SARS-CoV-2 감염 추적 관찰

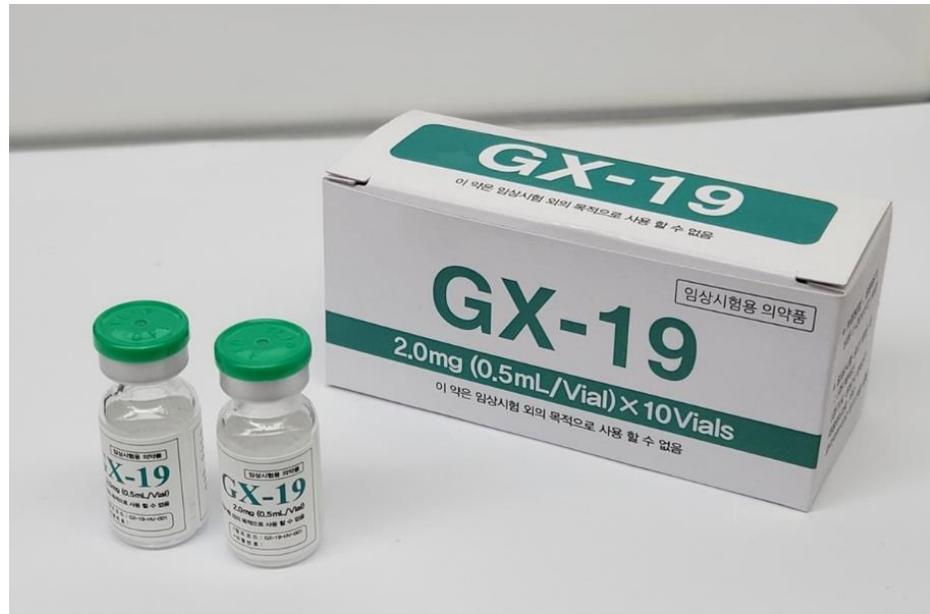
T 세포반응 기준치: T-spot (for S/N/M) 48 SFU/10⁶ PBMC
 → 낮은 T 세포반응 보유자: 20/2016명 COVID-19 증상
 → 높은 T 세포반응 보유자: 0/669명 COVID-19 증상
 (p = 0.0065)

- T 세포 반응이 SARS-CoV-2 감염에 대한 방어면역에 관여
- 항체는 방어면역과 관련 없음
 (항체가 방어면역으로 알려진, 독감 (Flu)이나 B형간염과는 다름)

- 우수한 안전성 (Safety)
- Strong T 세포 반응 유도 (Essential For Protection)
- Broad T 세포 반응 유도 → SARS-CoV-2 변종 및 다른 팬데믹 Corona virus에 방어 가능
- 보관 및 운송이 용이한 안정성 (Stability)
- 높은 중화항체 반응 유도 (Optional for Protection)

II. GX-19 (1세대) 및 GX-19 (2세대) 면역원성 비교 및 향후 임상개발 계획

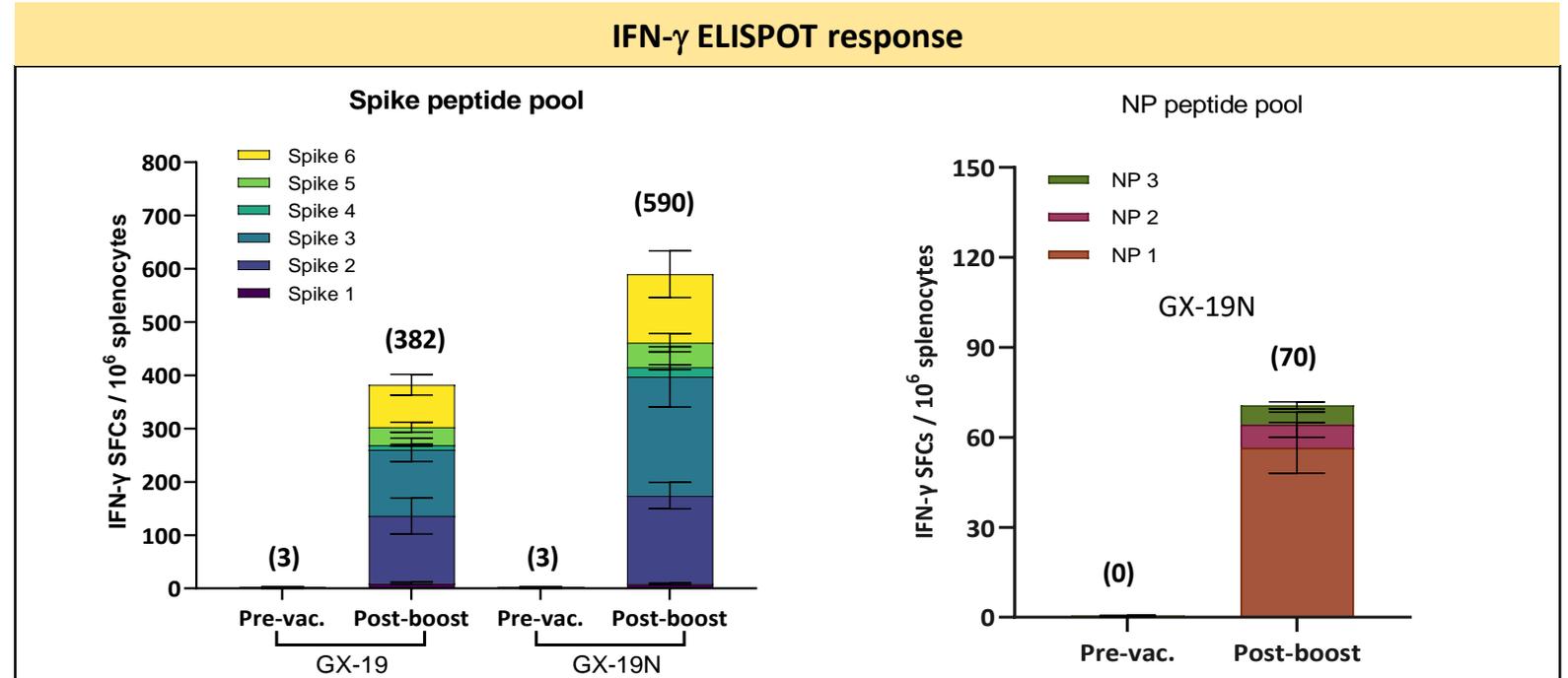
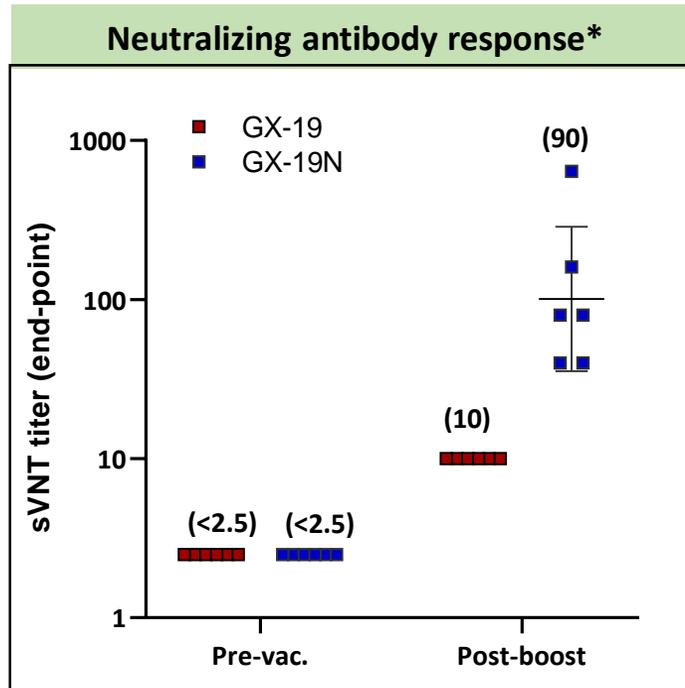
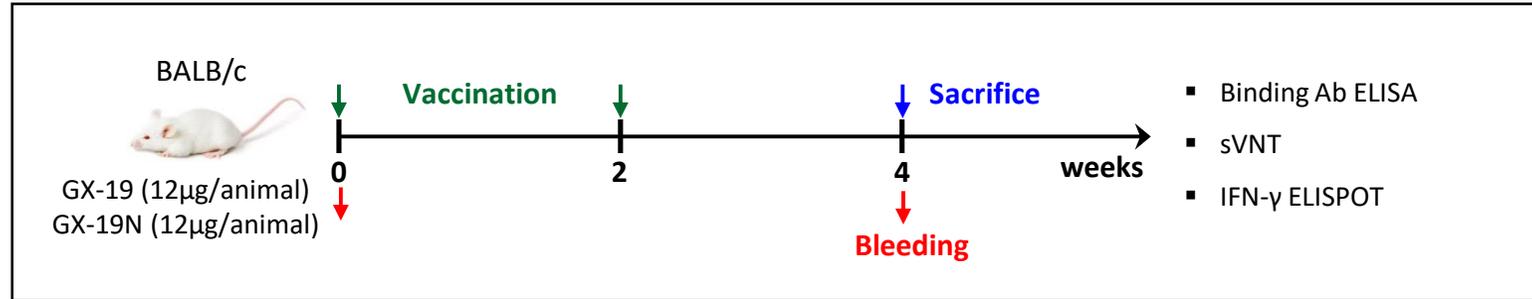
- 1세대 COVID-19 DNA 백신, GX-19 : Spike 유전자 포함
- 2세대 COVID-19 DNA 백신, GX-19N : Spike 유전자 및 Nucleocapsid Protein (NP)* 유전자 포함



*SARS-CoV-2 NP는 SARS-CoV와 90% homology, Spike 대비 (63%) 변이가 적고 안정적임 (J Virol, 94(13):e00647-20 (2020))
SARS-CoV 감염 후 17년동안 NP에 대한 T 세포 반응이 유지되고, SARS-CoV-2 NP에도 반응함 (Nature, 584:457-462(2020))

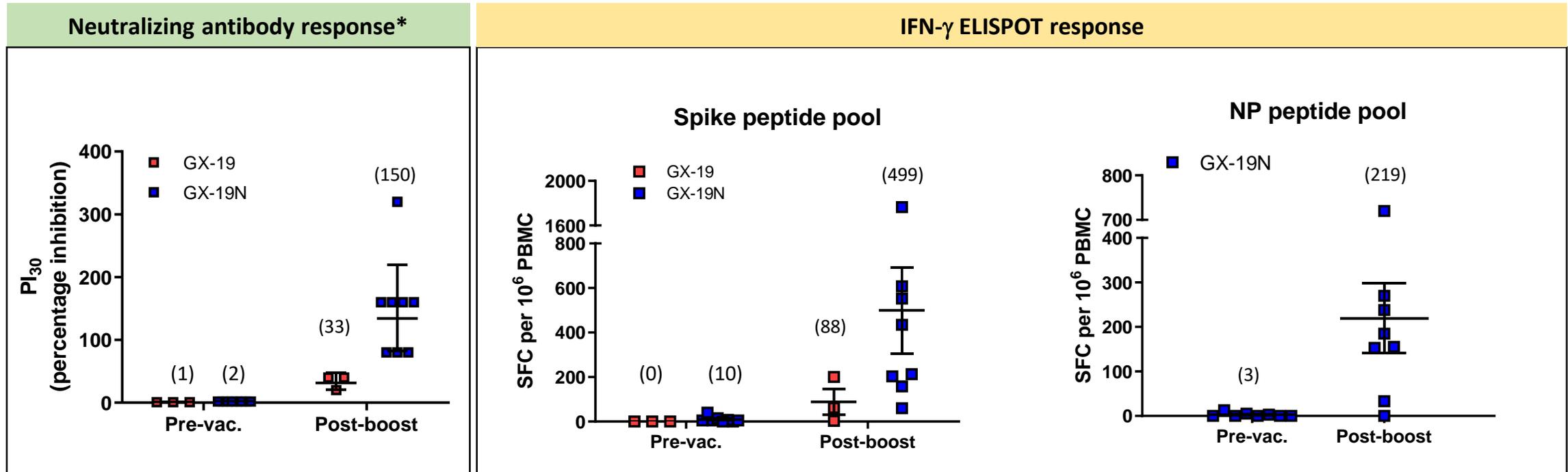
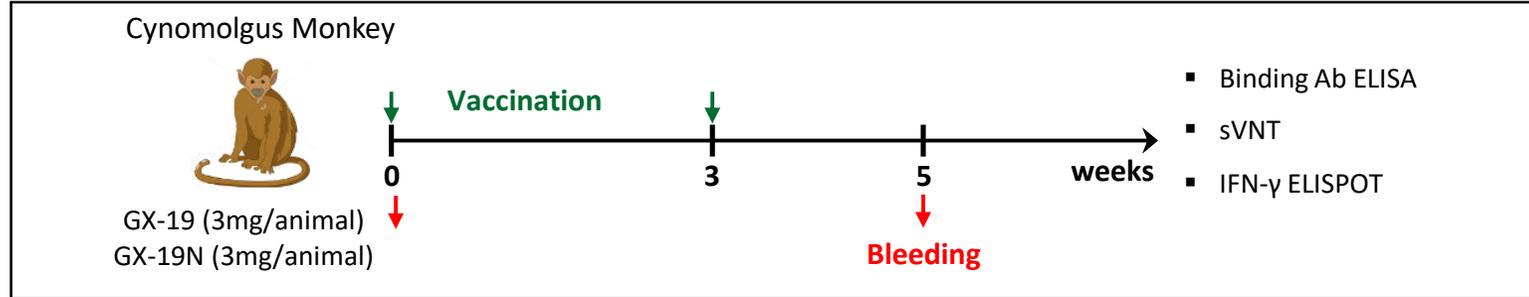
마우스에서 GX-19 vs. GX-19N 의 면역원성 비교

- 마우스에서 GX-19N 이 GX-19 대비 높은 Surrogate nAb 반응 및 T cell 반응 (IFN- γ ELISPOT) 유도

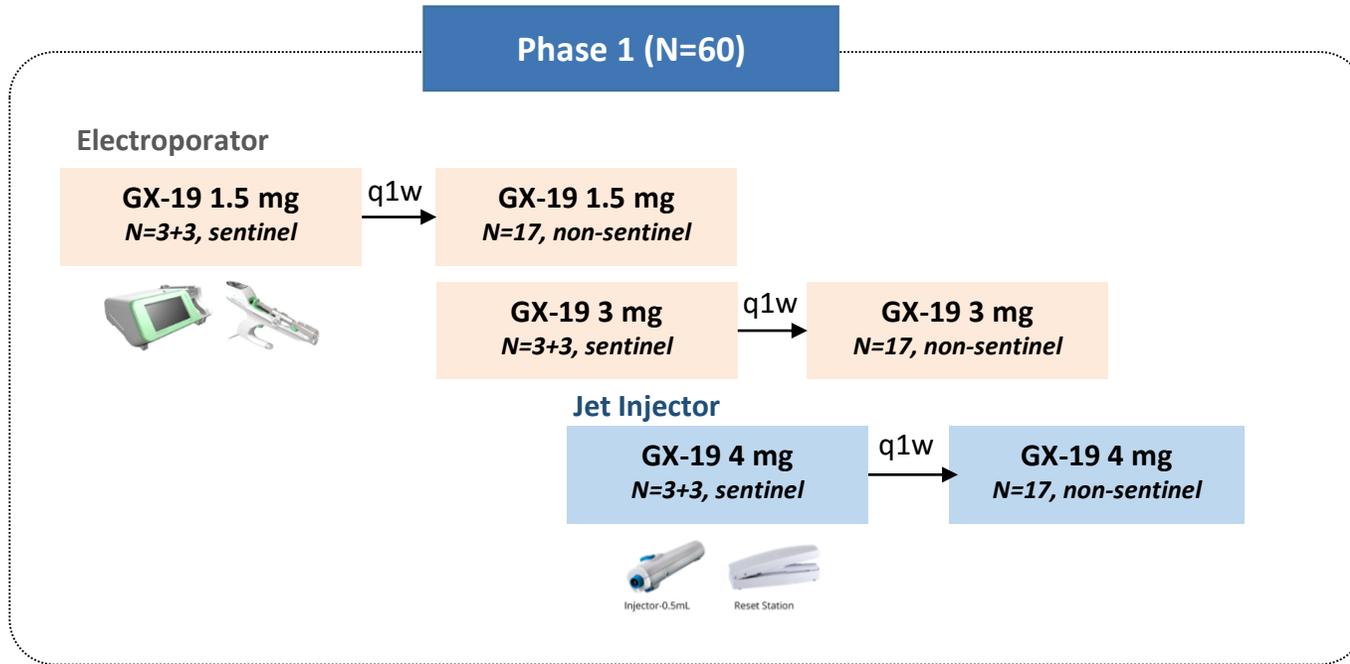


*Surrogate Virus Neutralizing Test (sVNT)

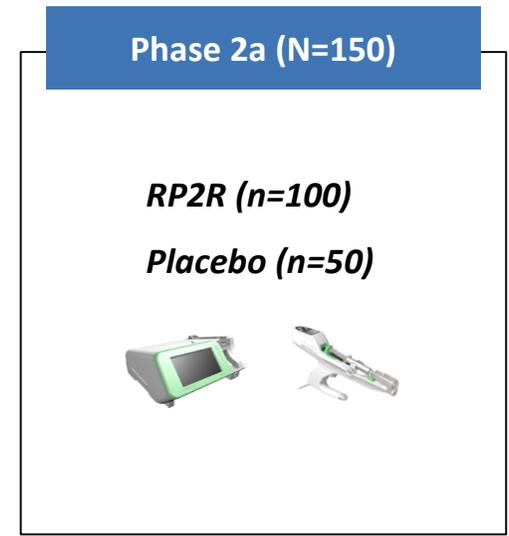
- 원숭이에서 GX-19N 이 GX-19 대비 높은 Surrogate nAb 반응 및 T cell 반응 (IFN- γ ELISPOT) 유도



*Surrogate Virus Neutralizing Test (sVNT)

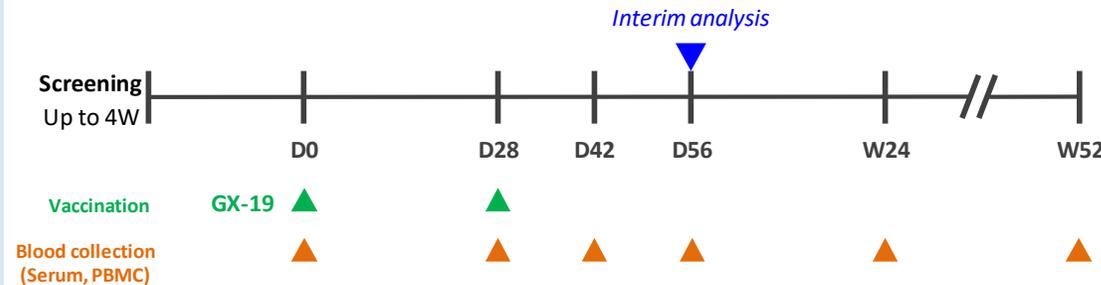


Interim analysis



Key Eligibility Criteria

- 19~50세 건강 성인 자원자
- 72시간 내 체온이 37.5도를 초과하는 급성 발열, 기침, 호흡곤란 등이 없는 자
- SARS-CoV-2 에 노출된 적이 없는 자원자



*GMT; Geometric Mean Titer, GMFR; Geometric mean fold rise, VAS; Visual analog scale

1차 평가변수

- 안전성 및 내약성 (Phase 1)
- 위약 대비 면역원성 (GMT, GMFR, Seroconversion rate, nAb) (Phase 2a)

2차 평가변수

- 면역원성 (Phase 1)
- 안전성 및 면역원성 (T 세포반응) (Phase 2a)

Exploratory Endpoint

- 면역원성 (T 세포반응) 및 시각통증척도

I. 안전성 (Safety)

- 이상반응 발생율이 타백신에 비해 매우 낮았음.
- 경증(mild)의 국소 부위 통증 (local injection pain)은 발생되었으나, 그 외 전신 이상반응은 거의 없었음.
- 전기천공기 (EP) 접종군과 무바늘분사기 (Jet) 접종군에서 국소부위 통증에 유의적 차이 없었음.

II. 면역원성 (Immunogenicity)

- T 세포 면역반응 (EP 접종군) 은 회복기 환자 보다 높음.
- 중화항체 반응은 회복기 환자 보다 낮음.
- Jet 접종군 대비, EP 접종군에서 더 높은 T 세포 면역반응이 유도됨.
- 용량 의존적 면역반응이 유도됨 (EP 1.5 mg 대비 EP 3 mg 군에서 더 높은 면역반응이 유도됨.)

➤ 차단계 임상으로 EP device 및 DNA 백신 3 mg을 유효 용량으로 선정

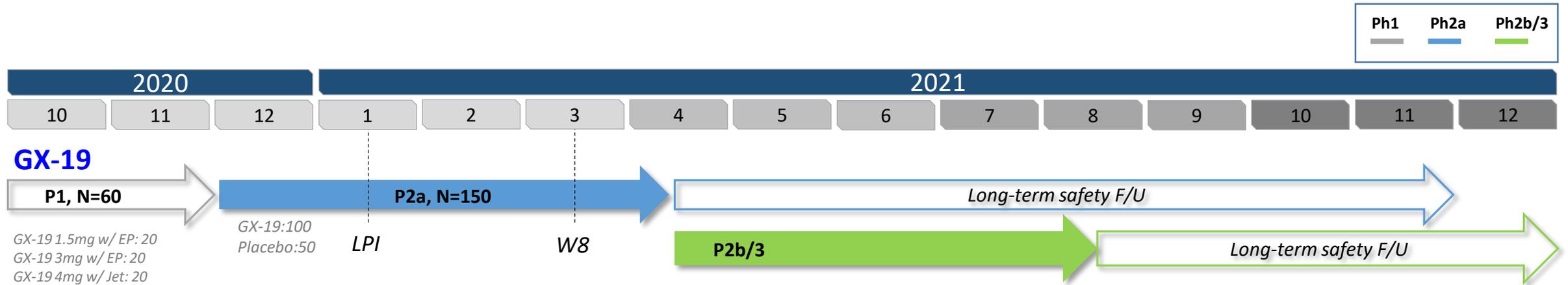
GX-19와 GX-19N 전임상 및 임상 결과 요약

항목	GX-19	GX-19N												
항원	Spike	Spike, Nucleocapsid Protein												
투여기기	전기천공기 (Orbijector, 120V) 무바늘 분사기 (Needle-free Jet Injector)	전기천공기 (Orbijector, 80V)												
안전성	안전 (부작용 발현율 및 중증도 측면)	매우 안전 : 휴대용 개발을 위해 전기천공기 전압을 120V에서 80V로 변경												
면역원성 <i>Neutralizing Ab</i>	<table border="1"> <tr> <td><i>Mice</i></td> <td>10 (sVNT)</td> </tr> <tr> <td><i>Monkey</i></td> <td>33 (sVNT)</td> </tr> <tr> <td><i>Human</i></td> <td>58 (FRNT₅₀)</td> </tr> </table>	<i>Mice</i>	10 (sVNT)	<i>Monkey</i>	33 (sVNT)	<i>Human</i>	58 (FRNT ₅₀)	<table border="1"> <tr> <td><i>Mice</i></td> <td>90 (sVNT)</td> </tr> <tr> <td><i>Monkey</i></td> <td>150 (sVNT)</td> </tr> <tr> <td><i>Human</i></td> <td>?</td> </tr> </table>	<i>Mice</i>	90 (sVNT)	<i>Monkey</i>	150 (sVNT)	<i>Human</i>	?
<i>Mice</i>	10 (sVNT)													
<i>Monkey</i>	33 (sVNT)													
<i>Human</i>	58 (FRNT ₅₀)													
<i>Mice</i>	90 (sVNT)													
<i>Monkey</i>	150 (sVNT)													
<i>Human</i>	?													
<i>T cell response</i>	<table border="1"> <tr> <td><i>Mice</i></td> <td>382 SFU (spike alone)</td> </tr> <tr> <td><i>Monkey</i></td> <td>88 SFU (spike alone)</td> </tr> <tr> <td><i>Human</i></td> <td>528 SFU</td> </tr> </table>	<i>Mice</i>	382 SFU (spike alone)	<i>Monkey</i>	88 SFU (spike alone)	<i>Human</i>	528 SFU	<table border="1"> <tr> <td><i>Mice</i></td> <td>660 SFU (Spike 590 SFU; NP 70 SFU)</td> </tr> <tr> <td><i>Monkey</i></td> <td>718 SFU (spike 499 SFU; NP 219 SFU)</td> </tr> <tr> <td><i>Human</i></td> <td>?</td> </tr> </table>	<i>Mice</i>	660 SFU (Spike 590 SFU; NP 70 SFU)	<i>Monkey</i>	718 SFU (spike 499 SFU; NP 219 SFU)	<i>Human</i>	?
<i>Mice</i>	382 SFU (spike alone)													
<i>Monkey</i>	88 SFU (spike alone)													
<i>Human</i>	528 SFU													
<i>Mice</i>	660 SFU (Spike 590 SFU; NP 70 SFU)													
<i>Monkey</i>	718 SFU (spike 499 SFU; NP 219 SFU)													
<i>Human</i>	?													

GX-19와 GX-19N 비교 요약

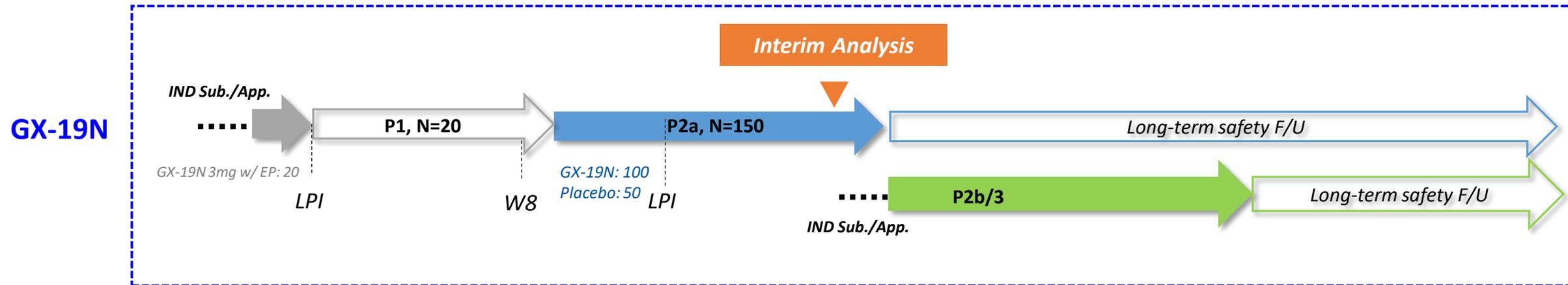
후보 물질	Pros	Cons
<p>GX-19 (S based vaccine)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 기존 개발 일정 준수 	<ul style="list-style-type: none"> 후발 주자로서 차별성과 우수성에서 경쟁력 강화 필요
<p>GX-19N (S+NP based vaccine)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 변종 바이러스에 대응 다음 팬데믹 상황에서 First 백신으로 개발 향상된 방어 효능 (Broad immunity) 	<ul style="list-style-type: none"> 약 2개월 정도 상업화 출시 시점 지연 → 글로벌 다국가 임상으로 지연 극복

GX-19 및 GX-19N DNA 백신 국내 (한국) 임상개발 계획



Phase 1

1. Selection of dosage and usage (3mg, 2-dose) based on safety and immunogenicity of GX-19
2. Selection of device (Electroporator)



감사합니다

Genexine